



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 59 912.2

**Anmeldetag:** 20. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE  
(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Pulverförmige Arzneimittel enthaltend ein  
Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. September 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

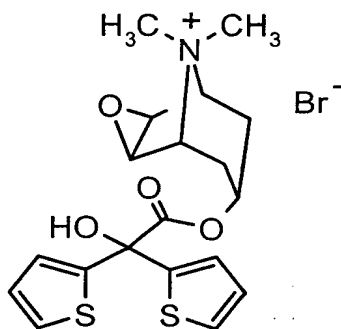
Wallner

**PULVERFÖRMIGE ARZNEIMITTEL ENTHALTEND EIN TIOTROPIUMSALZ  
UND SALMETEROLXINAFOAT**

Die Erfindung betrifft pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation enthaltend ein  
5 Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren  
Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von  
Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive  
pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

Hintergrund der Erfindung

10 Tiotropiumbromid ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und  
weist die folgende chemische Struktur auf:



15 Tiotropiumbromid, wie auch die anderen Salze des Tiotropiums, stellen ein hoch  
wirksames Anticholinergikum mit langanhaltender Wirkdauer dar, welches zur Therapie  
von Atemwegserkrankungen, insbesondere von COPD (chronic obstructive pulmonary  
disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma Verwendung finden kann.  
Unter Tiotropium ist das freie Ammoniumkation zu verstehen.

20 Das Betamimetikum Salmeterol ist ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt. Es  
gelangt beispielsweise bei der Therapie des Asthma zur Anwendung.

25 In der WO 00/69468 werden Arzneimittelkombination von langwirksamen Betamimetika  
mit langwirksamen Anticholinergika offenbart, die durch eine synergistische Wirkung der  
beiden Arzneimittelbestandteile gekennzeichnet sind. Eine der in der WO 00/69468  
offenbarten spezifischen Arzneimittelkombinationen ist die Kombination von  
Tiotropiumbromid mit Salmeterolxinafoat.

Die Applikation der Wirkstoffe Salmeterol und Tiotropium erfolgt auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhalationspulver zum Einsatz kommen.

- 5 Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf
- 10 der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der vorgenannten Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte so rein wie möglich sein, und seine Stabilität bei Langzeitlagerung muß unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein. Dies ist zwingend erforderlich, um zu
- 15 verhindern, daß Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in Kapseln vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.
- 20 Eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Formulierung ist ferner ein kritischer Faktor, insbesondere wenn eine niedrige Dosierung des Arzneimittels erforderlich ist. Dies ist insbesondere dann bedeutsam, wenn eine Mischung von Wirkstoffen zum Einsatz gelangen soll. Ein weiterer Aspekt, der bei inhalativ, mittels eines Pulvers zu applizierenden Wirkstoffen bedeutsam ist, ist durch den Umstand bedingt, daß
- 25 nur Teilchen einer bestimmten Teilchengröße bei der Inhalation in die Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submicronbereich. Um Wirkstoffe mit entsprechender Teilchengröße zu erhalten, ist ebenfalls ein Mahlvorgang (sogenanntes Mikronisieren) erforderlich. Da als Begleiterscheinung des Mahlens (bzw. Mikronisierens) trotz der beim
- 30 Verfahrensablaufs erforderlichen harten Bedingungen ein Abbau des Arzneimittelwirkstoffs weitestgehend vermieden werden muß, stellt eine hohe Stabilität des Wirkstoffs gegenüber dem Mahlvorgang eine unabdingbare Notwendigkeit dar. Nur eine ausreichend große Stabilität des Wirkstoffs beim Mahlvorgang erlaubt die Herstellung einer homogenen Arzneimittelformulierung, in der stets in reproduzierbarer Art und Weise
- 35 die festgelegte Menge an Wirkstoff enthalten ist.

- Eine weitere Problematik, die beim Mahlvorgang zur Herstellung der gewünschten Arzneimittelformulierung auftreten kann, ist die durch diesen Prozess erfolgende Energiezufuhr und die Belastung der Oberfläche der Kristalle. Dies kann unter Umständen zu polymorphen Veränderungen, zu einer Umwandlung zur amorphen Gestalt hin oder zu einer Änderung des Kristallgitters führen. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Morphologie des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind auch vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffs erhöhte Anforderungen zu stellen.
- 10 Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.
- 15 Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Arzneimittelformulierung enthaltend ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat bereitzustellen, in denen beide Wirkstoffe, den vorstehend genannten Anforderungen genügen.
- 20 Die Wirkstoffe Tiotropium und Salmeterol weisen eine besonders hohe Wirksamkeit auf. Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst. Bei der Wahl des Hilfsstoffs kommt dessen Korngröße eine besondere Bedeutung zu. Je feiner der Hilfsstoff, desto schlechter sind in der Regel dessen Fließeigenschaften. Gute Fließeigenschaften sind allerdings Voraussetzung für eine hohe Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung und Abteilung der einzelnen Präparatedosen, wie etwa bei der Herstellung von Kapseln (Inhaletten) zur Pulverinhalation oder der Dosierung eines Einzelhubes durch den Patienten vor der Anwendung eines Mehrdosisinhalators. Des weiteren ist die Korngröße des Hilfsstoffs von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich ferner gezeigt, daß die Korngröße des Hilfsstoffs starken Einfluß auf den ausgebrachten inhalierbaren Wirkstoffanteil des Inhalationspulvers hat. Unter inhalierbarem bzw. inhalierfähigem Wirkstoffanteil werden die Teilchen des Inhalationspulvers verstanden,
- 35

die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die hierzu erforderliche Teilchengröße liegt zwischen 1 und 10 µm, vorzugsweise unter 6 µm.

5 Es ist Aufgabe der Erfindung, ein ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat enthaltendes Inhalationspulver bereitzustellen, welches bei guter Dosiergenauigkeit (betreffend die pro Kapsel herstellerseitig abgefüllte Menge an Wirkstoff und Pulvermischung wie auch die pro Kapsel durch den Inhalationsvorgang ausgebrachte und lungengängige Wirkstoffmenge) und geringer chargenweisen Variabilität die Applikation des Wirkstoffs  
10 mit hohem inhalierfähigen Anteil erlaubt. Es ist ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat enthaltendes Inhalationspulver bereitzustellen, welches ein gutes Entleerungsverhalten der Kapseln gewährleistet, sollte es z.B. mittels eines Inhalators, wie er beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben wird, am Patienten oder in vitro über einen Impaktor oder Impinger zur Anwendung gelangen.

15

Daß insbesondere Tiotropiumsalze, aber auch Salmeterolxinafoat, bereits in sehr geringen Dosen eine hohe therapeutische Wirksamkeit aufweisen, stellt weitere Anforderungen an ein mit hoher Dosiergenauigkeit einzusetzendes Inhalationspulver welches beide der genannten Wirkstoffe enthält. Aufgrund der geringen, zur Erzielung des therapeutischen  
20 Effekts erforderlichen Konzentration der Wirkstoffe im Inhalationspulver, muß ein hohes Maß an Homogenität der Pulvermischung und eine geringe Schwankung im Dispergierverhalten von Pulverkapsel- zu Pulverkapselcharge gewährleistet werden. Die Homogenität der Pulvermischung wie auch gering schwankende Dispergiereigenschaften tragen entscheidend dazu bei, daß die Freisetzung des inhalierfähigen Anteils der  
25 Wirkstoffe reproduzierbar in gleichbleibend hohen Mengen und somit möglichst geringer Variabilität erfolgt.

Dementsprechend ist es ferner Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat enthaltendes Inhalationspulver bereitzustellen,  
30 welches durch eine hohes Maß an Homogenität und Gleichförmigkeit der Dispergierbarkeit gekennzeichnet ist. Ferner zielt die vorliegende Erfindung auf die Bereitstellung eines Inhalationspulvers, welches die Applikation des inhalierfähigen Wirkstoffanteils bei möglichst geringer Variabilität erlaubt.

35

Wenn auch nicht ausschließlich, so aber doch insbesondere bei der Applikation von Inhalationspulvern mittels pulver-haltiger Kapseln, spielt das Entleerungsverhalten aus dem Pulverreservoir (das Behältnis, aus dem heraus das wirkstoffhaltige Inhalationspulver zur inhalativen Applikation freigesetzt wird) eine bedeutsame Rolle. Wird die  
5 Pulverformulierung aus dem Pulverreservoir aufgrund eines nur geringen bzw. schlechten Entleerungsverhaltens nur in geringem Maße freigesetzt, bleiben bedeutsame Mengen des wirkstoffhaltigen Inhalationspulvers im Pulverreservoir (z.B. der Kapsel) zurück und können durch den Patienten nicht therapeutisch nutzbar gemacht werden. Dies hat zur Konsequenz, daß die Dosierung des Wirkstoffs in der Pulvermischung erhöht werden muß,  
10 damit die ausgebrachte Wirkstoffmenge zur Erzielung des therapeutisch gewünschten Effekts ausreichend hoch ist.

Vor diesem Hintergrund ist es eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat enthaltendes Inhalationspulver bereitzustellen, welches ferner durch ein sehr gutes Entleerungsverhalten gekennzeichnet ist.

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannten Aufgaben durch die nachstehend beschriebenen, erfindungsgemäßen pulverförmigen Zubereitungen für die Inhalation (Inhalationspulver) enthaltend eine Tiotropiumsalz 1 und Salmeterolxinafoat 2  
20 gelöst werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Tiotropiumsalzen 1 Salze verstanden, die durch von dem pharmakologisch wirksamen Kation Tiotropium 1' gebildet werden. Im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung ist eine explizite Bezugnahme auf  
25 das Kation Tiotropium durch Verwendung der Bezeichnung 1' erkennbar.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten Tiotropium 1' und Salmeterolxinafoat 2, welches durch einen Schmelzpunkt von etwa 124°C gekennzeichnet ist, im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff.

Der oben genannte Schmelzpunkt wurde über DSC (Differential Scanning Calorimetry) mittels eines Mettler DSC 820 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 K/min erhoben.

Vorzugsweise weist das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern zum Einsatz gelangende Salmeterolxinafoat 2 im Röntgenpulverdiagramm unter anderem die charakteristischen Werte  $d = 21,5 \text{ \AA}$ ;  $8,41 \text{ \AA}$ ;  $5,14 \text{ \AA}$ ;  $4,35 \text{ \AA}$ ;  $4,01 \text{ \AA}$  und  $3,63 \text{ \AA}$  auf. Detaillierte Angaben zur Bestimmung dieser charakteristischen

5 Röntgenpulverdiagramm Daten sind dem experimentellen Teil der vorliegenden Erfindung zu entnehmen. Das Röntgenpulverdiagramm des erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz gelangenden Salmeterolxinafoats ist in Figur 1 dargestellt.

10 Besonders bevorzugt weist das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern zum Einsatz gelangende Salmeterolxinafoat 2 ein Stampfvolumen  $\geq 0,134 \text{ g/cm}^3$ , bevorzugt von  $\geq 0,14 \text{ g/cm}^3$ , besonders bevorzugt von  $\geq 0,145 \text{ g/cm}^3$  auf.

Das Stampfvolumen wird dabei nach der Testmethode der Europäischen Pharmakopöe 4 (2002): „apparent density after settling“ / „density of settled product“, identisch mit  
15 „tapped density“, gemessen in Gramm pro Milliliter) bzw. als „Carr packed bulk density“ nach der ASTM-Norm (D6393-99, Standard Test Method for Bulk Solids Charakterization by Carr Indices), gemessen in Gramm pro  $\text{cm}^3$  bestimmt. Das Stampfvolumen ist dabei ein Maß für das Volumen, welches feste, zerkleinerte Materialien nach Verdichtung derselben unter definierten Bedingungen einnehmen.

20

Die besondere Eignung des Salmeterolxinafoats, welches durch die vorstehend genannten Parameter gekennzeichnet ist, ist sowohl für das Ausgangsmaterial eines  
Mikronisierverfahrens als auch bei der Verwendung eines Mikronisats dieser Substanz mit obigen physikalischen Eigenschaften im Rahmen der Herstellung eines Pulverinhalativums  
25 gegeben. Insbesondere ist sowohl das nach Mikronisierung erhaltene Produkt als auch das in die Mikronisierung eingesetzte Salmeterolxinafoat durch die vorstehend genannten Parameter gekennzeichnet.

In den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern ist das vorstehend beschriebene  
30 Salmeterolxinafoat 2 vorzugsweise in einer Menge von 0,002 bis 15% enthalten. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 10% 2 enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten 2 in einer Menge von 0,05 bis 5%, bevorzugt 0,1 bis 3%, besonders bevorzugt 0,25 bis 2%.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulvern enthalten ferner bevorzugt 0,001 bis 5% Tiotropium 1'. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Inhalationspulver, die 0,01 bis 3% Tiotropium 1' enthalten. Besonders bevorzugte Inhalationspulver enthalten Tiotropium 1' in einer Menge von 0,03 bis 2,5%, bevorzugt 0,04 bis 2%.

5

Unter Tiotropium 1' ist das freie Ammoniumkation zu verstehen. Wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Bezeichnung 1 verwendet, so ist dies als Bezugnahme auf Tiotropium in Kombination mit einem entsprechenden Gegenion zu verstehen. Als Gegenion (Anion) kommen bevorzugt Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat in Betracht. Von diesen Anionen ist das Bromid bevorzugt.

10

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,0012 bis 6%, bevorzugt 0,012 bis 3,6% Tiotropiumbromid 1 enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, etwa 0,036 bis 3%, bevorzugt 0,048 bis 2,4%.

15

Das in den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern bevorzugt enthaltene Tiotropiumbromid kann bei der Kristallisation Lösungsmittelmoleküle mit einschließen. Bevorzugt werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen Tiotropium-haltigen Inhalationspulver die Hydrate des Tiotropiumbromids eingesetzt. Besonders bevorzugt wird dabei das aus der WO 02/30928 bekannte kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat verwendet. Dieses kristalline Tiotropiumbromid-Monohydrat ist gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei  $230 \pm 5^\circ\text{C}$  bei einer Heizrate von 10K/min. Ferner ist es dadurch gekennzeichnet daß es im IR-Spektrum unter anderem bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und  $720\text{ cm}^{-1}$  Banden aufweist. Schließlich weist dieses kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat, wie mittels Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt, eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen auf:  $a = 18.0774\text{ \AA}$ ,  $b = 11.9711\text{ \AA}$ ,  $c = 9.9321\text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.691^\circ$ ,  $V = 2096.96\text{ \AA}^3$ .

20

25

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung bevorzugt Inhalationspulver, die zwischen 0,00125 bis 6,25%, bevorzugt 0,0125 bis 3,75% kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat enthalten. Erfindungsgemäß von besonderem Interesse sind Inhalationspulver, die etwa 0,0375 bis 3,125%, bevorzugt 0,05 bis 2,5%.

30

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben, handelt es sich stets um Gewichtsprozent, soweit nichts Gegenteiliges spezifisch hervorgehoben wird.

35



Die Anwendung der erfindungsgemäßen Arzneimittel enthaltend die Kombinationen aus 1 und 2 erfolgt üblicherweise so, daß das Tiotropium 1' und Salmeterolxinafoat 2 gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000µg, bevorzugt von 10 bis 2000µg, besonders bevorzugt von 15 bis 1000µg, ferner bevorzugt von 20 bis 500µg, erfindungsgemäß  
5 bevorzugt von 25 bis 250µg, bevorzugt von 30 bis 125µg pro Einmalgabe enthalten sind.

Beispielsweise und ohne den Umfang der Erfindung darauf zu beschränken, können die erfindungsgemäßen Kombinationen aus 1 und 2 eine solche Menge an Tiotropium 1' und Salmeterolxinyfoat 2 enthalten, daß pro Einmalgabe beispielsweise 4,5µg 1' und 25µg 2,  
10 4,5µg 1' und 30µg 2, 4,5µg 1' und 35µg 2, 4,5µg 1' und 40µg 2, 4,5µg 1' und 50µg 2,  
4,5µg 1' und 60µg 2, 4,5µg 1' und 70µg 2, 4,5µg 1' und 80µg 2, 4,5µg 1' und 90µg 2,  
4,5µg 1' und 100µg 2, 4,5µg 1' und 110µg 2, 9µg 1' und 25µg 2, 9µg 1' und 30µg 2, 9µg  
1' und 35µg 2, 9µg 1' und 40µg 2, 9µg 1' und 50µg 2, 9µg 1' und 60µg 2, 9µg 1' und 70µg  
15 2, 9µg 1' und 80µg 2, 9µg 1' und 90µg 2, 9µg 1' und 100µg 2, 9µg 1' und 110µg 2, 18µg  
1' und 25µg 2, 18µg 1' und 30µg 2, 18µg 1' und 35µg 2, 18µg 1' und 40µg 2, 18µg 1' und  
50µg 2, 18µg 1' und 60µg 2, 18µg 1' und 70µg 2, 18µg 1' und 80µg 2, 18µg 1' und 90µg  
2, 18µg 1' und 100µg 2, 18µg 1' und 110µg 2, 36µg 1' und 25µg 2, 36µg 1' und 30µg 2,  
36µg 1' und 35µg 2, 36µg 1' und 40µg 2, 36µg 1' und 50µg 2, 36µg 1' und 60µg 2, 36µg  
1' und 70µg 2, 36µg 1' und 80µg 2, 36µg 1' und 90µg 2, 36µg 1' und 100µg 2, 36µg 1'  
20 und 110µg 2 appliziert werden.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die  
Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das Bromid verwendet wird,  
entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten  
25 Wirkstoffmengen von 1' und 2 etwa den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten  
Mengen an 1 und 2: 5,4µg 1 und 25µg 2, 5,4µg 1 und 30µg 2, 5,4µg 1 und 35µg 2, 5,4µg 1  
und 40µg 2, 5,4µg 1 und 50µg 2, 5,4µg 1 und 60µg 2, 5,4µg 1 und 70µg 2, 5,4µg 1 und  
80µg 2, 5,4µg 1 und 90µg 2, 5,4µg 1 und 100µg 2, 5,4µg 1 und 110µg 2, 10,8µg 1 und  
25µg 2, 10,8µg 1 und 30µg 2, 10,8µg 1 und 35µg 2, 10,8µg 1 und 40µg 2, 10,8µg 1 und  
30 50µg 2, 10,8µg 1 und 60µg 2, 10,8µg 1 und 70µg 2, 10,8µg 1 und 80µg 2, 10,8µg 1 und  
90µg 2, 10,8µg 1 und 100µg 2, 10,8µg 1 und 110µg 2, 21,7µg 1 und 25µg 2, 21,7µg 1 und  
30µg 2, 21,7µg 1 und 35µg 2, 21,7µg 1 und 40µg 2, 21,7µg 1 und 50µg 2, 21,7µg 1 und  
60µg 2, 21,7µg 1 und 70µg 2, 21,7µg 1 und 80µg 2, 21,7µg 1 und 90µg 2, 21,7µg 1 und  
100µg 2, 21,7µg 1 und 110µg 2, 43,3µg 1 und 25µg 2, 43,3µg 1 und 30µg 2, 43,3µg 1 und  
35 35µg 2, 43,3µg 1 und 40µg 2, 43,3µg 1 und 50µg 2, 43,3µg 1 und 60µg 2, 43,3µg 1 und

70µg 2, 43,3µg 1 und 80µg 2, 43,3µg 1 und 90µg 2, 43,3µg 1 und 100µg 2, 43,3µg 1 und 110µg 2.

Wird als eine erfindungsgemäß bevorzugte Kombination aus 1 und 2 die

- 5 Wirkstoffkombination verwendet, in der als Salz 1 das kristalline Tiotropiumbromidmonohydrat verwendet wird, entsprechen die vorstehend beispielhaft genannten pro Einmalgabe applizierten Wirkstoffmengen von 1 und 2 etwa den nachfolgenden pro Einmalgabe applizierten Mengen an Tiotropiumbromidmonohydrat 1 und 2: 5,6µg 1 und 25µg 2, 5,6µg 1 und 30µg 2, 5,6µg 1 und 35µg 2, 5,6µg 1 und 40µg 2,  
10 5,6µg 1 und 50µg 2, 5,6µg 1 und 60µg 2, 5,6µg 1 und 70µg 2, 5,6µg 1 und 80µg 2, 5,6µg 1 und 90µg 2, 5,6µg 1 und 100µg 2, 5,6µg 1 und 110µg 2, 11,3µg 1 und 25µg 2, 11,3µg 1 und 30µg 2, 11,3µg 1 und 35µg 2, 11,3µg 1 und 40µg 2, 11,3µg 1 und 50µg 2, 11,3µg 1 und 60µg 2, 11,3µg 1 und 70µg 2, 11,3µg 1 und 80µg 2, 11,3µg 1 und 90µg 2, 11,3µg 1 und 100µg 2, 11,3µg 1 und 110µg 2, 22,5µg 1 und 25µg 2, 22,5µg 1 und 30µg 2, 22,5µg 1 und 35µg 2, 22,5µg 1 und 40µg 2, 22,5µg 1 und 50µg 2, 22,5µg 1 und 60µg 2, 22,5µg 1 und 70µg 2, 22,5µg 1 und 80µg 2, 22,5µg 1 und 90µg 2, 22,5µg 1 und 100µg 2, 22,5µg 1 und 110µg 2, 45µg 1 und 25µg 2, 45µg 1 und 30µg 2, 45µg 1 und 35µg 2, 45µg 1 und 40µg 2, 45µg 1 und 50µg 2, 45µg 1 und 60µg 2, 45µg 1 und 70µg 2, 45µg 1 und 80µg 2, 45µg 1 und 90µg 2, 45µg 1 und 100µg 2, 45µg 1 und 110µg 2.

20

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die zur Darstellung der im Rahmen der erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Anwendung gelangenden Inhalationspulver Verwendung finden können seien beispielsweise genannt Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose, Trehalose), Oligo- und  
25 Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit) oder auch Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat). Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt als Hilfsstoff Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat zur  
30 Anwendung.

30

Besonders bevorzugt werden Hilfsstoffe verwendet, die eine mittlere Teilchengröße von 10 bis 50 µm aufweisen. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 % - Wert aus der Volumenverteilung, gemessen mit einem  
35 Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. In besonders

bevorzugten Inhalationspulvern ist der Hilfsstoff durch eine mittlere Teilchengröße von 12 bis 35  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 13 bis 30  $\mu\text{m}$  gekennzeichnet.

5 Besonders bevorzugt werden ferner solche Hilfsstoffe verwendet, die einen 10%-Feinanteil von 0,5 bis 6  $\mu\text{m}$  aufweisen. Dabei ist unter dem 10 % - Feinanteil im hier verwendeten Sinne der 10 % - Wert aus der mit einem Laserdiffraktometer gemessenen Volumenverteilung zu verstehen. Ferner sind insbesondere solche Inhalationspulver besonders bevorzugt, in denen der 10%-Feinanteil etwa 1 bis 4  $\mu\text{m}$ , bevorzugt etwa 1,5 bis 3  $\mu\text{m}$  beträgt.

10

Für die erfindungsgemäßen Pulverformulierungen werden bevorzugt Hilfsstoffe hoher Kristallinität verwendet. Diese Kristallinität kann anhand der beim Lösen des Hilfsstoffs freiwerdenden Enthalpie (Lösungsenthalpie) beurteilt. Im Falle des erfindungsgemäß besonders bevorzugt zum Einsatz gelangenden Hilfsstoffs Lactosemonohydrat, wird  
15 vorzugsweise Lactose verwendet, die durch eine Lösungsenthalpie von  $\geq 45 \text{ J/g}$ , bevorzugt von  $\geq 50 \text{ J/g}$ , besonders bevorzugt von  $\geq 52 \text{ J/g}$  gekennzeichnet ist.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind entsprechend der der vorliegenden Erfindung zugrunde liegenden Aufgabe gekennzeichnet durch ein hohes Maß an  
20 Homogenität im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese liegt in einem Bereich von  $< 8\%$ , bevorzugt  $< 6\%$ , besonders bevorzugt  $< 4\%$ .

Zur Darstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es zunächst erforderlich, Salmeterolxinafoat 2 in einer Form bereitzustellen, die den vorstehend genannten  
25 Spezifikationen für 2 genügt.

Hierzu wird erfindungsgemäß bevorzugt wie folgt vorgegangen.

Die aus dem Stand der Technik bekannte freie Base des Salmeterols wird gemeinsam mit 1-Hydroxy-2-Naphthoesäure in einem Lösemittelgemisch bestehend aus einem Alkohol und einem Ether aufgenommen. Pro Mol eingesetztes Salmeterol wird  
30 wenigstens 1 Mol 1-Hydroxy-2-Naphthoesäure, vorzugsweise 1 bis 1,1 Mol 1-Hydroxy-2-Naphthoesäure, besonders bevorzugt 1 Mol 1-Hydroxy-2-Naphthoesäure eingesetzt. Als Alkohol kommen erfindungsgemäße niederkettige Alkohole, bevorzugt Ethanol, n-Propanol oder Iso-Propanol, besonders bevorzugt Ethanol in Betracht. Als Ether werden erfindungsgemäß besonders bevorzugt Diethylether, Methylethylether,  
35 Tetrahydrofuran, Dioxan oder tert-Butylmethylether, verwendet, wobei der tert-

Butylmethylether erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist. Das Verhältnis von Alkohol zu Ether (Volumenverhältnis) liegt erfindungsgemäß bevorzugt in einem Bereich von etwa 1:2 bis 2:1, besonders bevorzugt in einem Bereich von etwa 1:1,5 bis 1,5:1. Besonders bevorzugt ist das Verhältnis von Alkohol zu Ether 1:1.

- 5 Die Gesamtmenge an eingesetztem Lösemittel bestimmt sich naturgemäß nach der Größe des Ansatzes. Pro Mol eingesetzte Salmeterolbase werden vorzugsweise etwa 5 bis 20 Liter, besonders bevorzugt etwa 7 bis 15 Liter Lösemittel verwendet. Besonders bevorzugt gelangen pro Mol eingesetztes Salmeterol etwa 9 bis 12 Liter Lösemittel zum Einsatz, wobei in besagtem Lösemittel die beiden Komponenten Alkohol und Ether in  
10 den vorstehend genannten Volumenverhältnissen vorliegen können.

- Die erhaltene Suspension wird nach Zugabe aller vorstehend genannten Komponenten auf eine Temperatur von  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt auf eine Temperatur von  $\geq 50^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt auf eine Temperatur von etwa  $55-56^{\circ}\text{C}$  erwärmt und dabei gerührt. Die Erwärmung wird solange durchgeführt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die  
15 Lösung wird anschließend filtriert, und der Filter gegebenenfalls mit einer kleinen Menge (pro Mol eingesetztes Salmeterol etwa 1 bis 1,5 Liter) des vorstehend genanntem Lösemittel ausgespült. Anschließend wird das erhaltene Filtrat auf eine Temperatur von etwa  $30$  bis  $40^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt etwa  $35-38^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und bei dieser Temperatur gerührt, bis die Kristallisation des Salmeterolxinafoats einsetzt.  
20 Gegebenenfalls kann an dieser Stelle der Zusatz von Salmeterolxinafoat-Impfkristallen hilfreich sein. Nach Einsetzen der Kristallisation wird die Suspension unter Rühren weiter abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $10^{\circ}\text{C}$ , besonders bevorzugt auf eine Temperatur von etwa  $0^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $5^{\circ}\text{C}$ . Nach etwa 20 bis 60 Minuten ist die Kristallisation vollständig und das erhaltene Produkt wird über einen  
25 geeigneten Filter abgetrennt und gegebenenfalls mit Alkohol und/oder Ether gewaschen. Das so erhaltene Salmeterolxinafoat entspricht den vorstehend genannten Spezifikation, durch die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver gekennzeichnet sind.

- Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung,  
30 Inhalationspulver, enthaltend neben Tiotropium 1' Salmeterolxinafoat 2, welches gemäß vorstehend beschriebenem Verfahren erhältlich ist.

- Nach Einwaage der Ausgangsmaterialien erfolgt die Herstellung der Inhalationspulver aus dem Hilfsstoff und dem Wirkstoff unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten  
35 Verfahren an. Hierbei sei beispielsweise auf die Offenbarung der WO 02/30390 verwiesen.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver sind dementsprechend beispielsweise gemäß der nachfolgend beschriebenen Vorgehensweise erhältlich. Bei den nachstehend beschriebenen Herstellverfahren werden die genannten Komponenten in den Gewichtsanteilen eingesetzt, wie sie in den zuvor beschriebenen Zusammensetzungen der Inhalationspulver beschrieben wurden.

Zunächst werden der Hilfsstoff und Tiotropiumsalz 1 in einen geeigneten Mischbehälter eingebracht. Der verwendete Wirkstoff 1 weist eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe von 1 und des Hilfsstoffs erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird der Hilfsstoff vorgelegt und anschließend der Wirkstoff in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Der Mischvorgang des Hilfsstoffs mit dem Wirkstoff 1 kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten Hilfsstoff und 1 erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

Nach Erhalt der den Wirkstoff 1 enthaltenden vorstehend beschriebenen Pulvermischung erfolgt auf analoge Art und Weise die Zugabe des Salmeterolxinafoats 2. Auch 2 weist hierbei eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Die Zugabe von 2 und der die Komponente 1 enthaltenden Pulvermischung erfolgt vorzugsweise über ein Sieb oder einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die die Komponente 1 enthaltende Pulvermischung vorgelegt und anschließend 2 in den Mischbehälter eingebracht. Bevorzugt erfolgt bei diesem Mischverfahren die Zugabe der beiden Komponenten portionsweise. Besonders bevorzugt ist das abwechselnde, schichtweise Einsieben der beiden Komponenten. Der Mischvorgang der die Komponente 1 enthaltenden Pulvermischung mit dem Wirkstoff 2 kann bereits während der Zugabe der beiden Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der beiden Bestandteile gemischt.

In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung kann das erfindungsgemäße Inhalationspulver auch dadurch erhalten werden, daß in Analogie zur vorstehend beschriebenen Vorgehensweise zunächst eine Pulvermischung bestehend aus Hilfsstoff und 2 dargestellt wird, zu der sodann die Komponente 1 entsprechend der vorstehend  
5 beschriebenen Vorgehensweise zugegeben wird.

In einer weiteren alternativen Ausführungsform der Erfindung kann das erfindungsgemäße Inhalationspulver auch dadurch erhalten werden, daß zunächst eine Hilfsstoffportion vorgelegt wird, anschließend die erste Portion 1 oder die erste Portion 2 zugegeben wird,  
10 danach wieder das Einsieben einer Hilfsstoffportion erfolgt und schließlich die erste Portion der zweiten Wirkstoffkomponente 1 oder 2 zugegeben wird. Diese Zugabesequenz der Komponenten Hilfsstoff, 1 und 2 wird sodann solange wiederholt, bis alle Bestandteile in der gewünschten Menge zugegeben worden sind. Besonders bevorzugt ist auch hier das abwechselnde, schichtweise Einsieben der 3 Komponenten. Der Mischvorgang kann  
15 bereits während der Zugabe der 3 Komponenten erfolgen. Vorzugsweise wird allerdings erst nach dem schichtweisen Einsieben der 3 Bestandteile gemischt.

Sofern die in das oben beschriebene Verfahren eingesetzten Wirkstoffe 1 und 2 nicht bereits nach ihrer chemischen Herstellung in einer kristallinen Form erhältlich sind, die  
20 vorstehend genannte Teilchengrößen aufweist, können sie durch Mahlen in die Teilchengrößen überführt werden, die den vorstehend genannten Parametern genügen (sogenanntes Mikronisieren). Entsprechende Mikronisierverfahren sind aus dem Stand der Technik bekannt.

Wird als Wirkstoff 1 das erfindungsgemäß besonders bevorzugte kristalline  
25 Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt, welches durch die WO 02/30928 offenbart wird, hat sich zur Mikronisierung dieser kristallinen Wirkstoffmodifikation 1 insbesondere die nachstehende Vorgehensweise bewährt. Zur Durchführung des Prozesses können gängige Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines  
30 entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen  
35 Drücken (Mahldruck) gefördert. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der

Mahldruck üblicherweise auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6,5 bar eingestellt. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels des Speisegases unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden  
5 Erfindung hat sich eine Speisedruck zwischen etwa 2 und etwa 8 bar, bevorzugt zwischen etwa 3 und etwa 7 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 3,5 und etwa 6 bar bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des Mahlguts (kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat 1) kann dabei in einer Förderrate von etwa 5 - 35 g/min, vorzugsweise mit  
10 etwa 10-30 g/min erfolgen.

Beispielsweise und ohne den Gegenstand der Erfindung darauf zu beschränken, hat sich als eine mögliche Ausführungsform einer Luftstrahlmühle das folgende Gerät bewährt: 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA. Unter Verwendung dieses Geräts wird der Mahlprozess  
15 vorzugsweise mit folgenden Mahlparametern durchgeführt:

Mahldruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Speisedruck: etwa 4,5 - 6,5 bar; Zufuhr des Mahlguts: etwa 17 - 21 g/min.

Das so erhaltene Mahlgut wird anschließend unter den nachfolgend genannten spezifischen Bedingungen weiterverarbeitet. Hierzu wird das Mikronisat bei einer Temperatur von 15 -  
20 40 °C, vorzugsweise 20 - 35 °C, besonders bevorzugt bei 25 - 30 °C Wasserdampf einer relativen Feuchte von wenigstens 40% ausgesetzt. Vorzugsweise wird die Feuchte auf einen Wert von 50 - 95% r.F., bevorzugt auf 60 - 90 % r.F., besonders bevorzugt auf 70 - 80 % r.F. eingestellt.

Unter relativer Feuchte (r.F.) wird hier der Quotient des Partialdruckes des Wasserdampfes und des Dampfdruckes des Wassers bei der betreffenden Temperatur verstanden.  
25

Vorzugsweise wird das aus vorstehend beschriebenem Mahlprozess erhältliche Mikronisat den oben genannten Raumbedingungen wenigstens über einen Zeitraum von 6 Stunden ausgesetzt. Bevorzugt wird das Mikronisat den genannten Raumbedingungen allerdings für etwa 12 bis etwa 48 Stunden, vorzugsweise etwa 18 bis etwa 36 Stunden, besonders  
30 bevorzugt etwa 20 bis etwa 28 Stunden ausgesetzt.

Das gemäß vorstehender Vorgehensweise erhältliche erfindungsgemäße Mikronisat des Tiotropiumbromids 1 weist eine mittlere Teilchengröße von zwischen 1,0 µm und 3,5 µm, bevorzugt zwischen 1,1 µm und 3,3 µm, besonders bevorzugt zwischen 1,2 µm und 3,0 µm  
35 und  $Q_{(5.8)}$  von größer 60%, bevorzugt größer 70 %, besonders bevorzugt größer 80% auf.

Dabei bezeichnet der Kennwert  $Q_{(5,8)}$  die Teilchenmenge der Partikel, die bezogen auf die Volumenverteilung der Partikel unterhalb von  $5,8 \mu\text{m}$  liegt. Die Partikelgrößen wurden im Rahmen der vorliegenden Erfindung mittels Laserbeugung (Fraunhoferbeugung) bestimmt. Detailliertere Angaben dazu sind den experimentellen Beschreibungen der Erfindung zu entnehmen.

Ebenso charakteristisch für das erfindungsgemäß bevorzugt zum Einsatz gelangende Tiotropium-Mikronisat, das nach obigem Prozeß dargestellt wurde, sind spezifische Oberflächenwerte im Bereich zwischen  $2 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $5 \text{ m}^2/\text{g}$ , im besonderen Maße Werte zwischen  $2,5 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $4,5 \text{ m}^2/\text{g}$  und in besonders herausragendem Maße zwischen  $3,0 \text{ m}^2/\text{g}$  und  $4,0 \text{ m}^2/\text{g}$ .

Ein besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die durch einen Gehalt an vorstehend beschriebenen Tiotropiumbromidmonohydrat-Mikronisat als Komponente 1 gekennzeichnet sind.

Für die Mikronisierung des erfindungsgemäß zum Einsatz gelangenden Salmeterolxinafoats 2 hat sich insbesondere die nachstehende Vorgehensweise bewährt. Dabei können zur Durchführung des Prozesses gängige Mühlen zum Einsatz gelangen. Bevorzugt wird die Mikronisierung dabei unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt, besonders bevorzugt unter Einsatz eines entsprechenden Inertgases, wie beispielsweise Stickstoff. Als besonders bevorzugt hat sich die Verwendung von Luftstrahlmühlen erwiesen, in denen die Zerkleinerung des Mahlguts durch Aufeinanderprallen der Partikel miteinander sowie Aufprall der Partikel auf die Wände des Mahlbehälters erfolgt. Als Mahlgas gelangt erfindungsgemäß bevorzugt Stickstoff zur Anwendung. Das Mahlgut wird mittels des Mahlgases unter spezifischen Drücken (Mahldruck) gefördert. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Mahldruck üblicherweise auf einen Wert zwischen etwa 2 und etwa 12 bar, bevorzugt zwischen etwa 5 und etwa 10 bar, besonders bevorzugt zwischen etwa 5 und etwa  $8,5 \text{ bar}$  eingestellt. Der Eintrag des Mahlgutes in die Luftstrahlmühle erfolgt mittels des Speisegases unter spezifischen Drücken (Speisedruck). Im Rahmen der vorliegenden Erfindung hat sich eine Speisedruck zwischen etwa 2 und etwa 12 bar, bevorzugt zwischen etwa  $5,5$  und etwa  $10,5 \text{ bar}$ , besonders bevorzugt zwischen etwa  $5,5$  und etwa  $9 \text{ bar}$  bewährt. Als Speisegas gelangt vorzugsweise ebenfalls ein Inertgas, besonders bevorzugt ebenfalls Stickstoff zur Anwendung. Die Zufuhr des



Mahlguts (kristallines Salmeterolxinafoat) kann dabei in einer Förderrate von etwa 5 - 100 g/min, vorzugsweise mit etwa 10-60 g/min erfolgen.

Ein besonders bevorzugter Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die  
5 erfindungsgemäßen Inhalationspulver, die durch einen Gehalt an Salmeterolxinafoatmikronisat 2 gekennzeichnet sind, welches gemäß vorstehend beschriebenem Mikronisierungsverfahren erhalten wurde.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen  
10 Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer  
15 (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen.

20 Besonders bevorzugt werden die das erfindungsgemäße Inhalationspulver enthaltenden Kapseln mit einem Inhalator appliziert, wie er in Figur 2 dargestellt ist. Dieser Inhalator ist gekennzeichnet durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene  
25 Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11 verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des Strömungswiderstandes.

30 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma, dadurch gekennzeichnet, daß der vorstehend beschriebene, in Figur 2 dargestellte Inhalator zur Anwendung gelangt.

35

Für die Anwendung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver mittels pulverhaltiger Kapseln werden besonders bevorzugt solche Kapseln verwendet, deren Material ausgewählt ist aus der Gruppe der synthetischen Kunststoffe, besonders bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen und Polyethylenterephthalat. Besonders bevorzugt sind als synthetische Kunststoffmaterialien Polyethylen, Polycarbonat oder Polyethylenterephthalat. Wird Polyethylen als eines der erfindungsgemäß besonders bevorzugten Kapselmaterialien verwendet, gelangt vorzugsweise Polyethylen mit einer Dichte zwischen 900 und 1000 kg/m<sup>3</sup>, bevorzugt von 940 - 980 kg/m<sup>3</sup>, besonders bevorzugt von etwa 960 - 970 kg/m<sup>3</sup> (high-density Polyethylen) zur Anwendung.

Die synthetischen Kunststoffe im Sinne der Erfindung können vielseitig mittels dem im Stand der Technik bekannten Herstellverfahren verarbeitet werden. Bevorzugt im Sinne der Erfindung wird die spritzgusstechnische Verarbeitung der Kunststoffe. Besonders bevorzugt wird die Spritzgusstechnik unter Verzicht auf die Verwendung von Formtrennmitteln. Dieses Herstellverfahren ist wohldefiniert und durch eine besonders gute Reproduzierbarkeit gekennzeichnet.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft vorstehend genannte Kapseln, die vorstehend genanntes erfindungsgemäßes Inhalationspulver enthalten. Diese Kapseln können etwa 1 bis 20mg, bevorzugt etwa 3 bis 15, besonders bevorzugt etwa 4 bis 6mg Inhalationspulver enthalten.

Ferner betrifft die vorliegende Erfindung ein Inhalationskit, bestehend aus einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln in Verbindung mit dem Inhalator gemäß Figur 2.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung der vorstehend genannten, durch einen Gehalt an erfindungsgemäßigem Inhalationspulver gekennzeichneten Kapseln, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD und/oder Asthma.

Die Darstellung von befüllten Kapseln, die die erfindungsgemäßen Inhalationspulver enthalten, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten Verfahren durch Befüllung der leeren Kapseln mit den erfindungsgemäßen Inhalationspulvern.

Die folgenden Beispiele dienen einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung allerdings auf die nachfolgenden beispielhaften Ausführungsformen zu beschränken.

5

### Ausgangsmaterialien

#### **I) Hilfsstoff:**

In den nachfolgenden Beispielen wird als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat verwendet.

- 10 Dieser kann beispielsweise von der Firma Borculo Domo Ingredients, Borculo/NL unter der Produktbezeichnung *Lactochem Extra Fine Powder* bezogen werden. Die erfindungsgemäßen Spezifikationen für die Teilchengröße und die spezifische Oberfläche werden von dieser Lactosequalität erfüllt.

#### **15 II) Darstellung von erfindungsgemäßem Salmeterolxinafoat:**

- 20 g Salmeterol-Base und 9,1 g 1-Hydroxy-2-Naphthoesäure werden in 260 ml Ethanol abs. und 260 ml tert. Butylmethylether suspendiert. Die Suspension wird auf 55-56°C erwärmt und gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Lösung wird filtriert und der Filter mit 30 ml Ethanol abs. und 30 ml tert. Butylmethylether ausgespült. Das Filtrat
- 20 wird auf 38°C abgekühlt und mit einigen Kristallen Salmeterolxinafoat angeimpft. Die Lösung wird 1 h bei 34-37°C gerührt, wobei die Kristallisation einsetzt. Die Suspension wird auf 1-3°C abgekühlt und ca. 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Der Niederschlag wird über einen Nutschfilter abgesaugt und mit 20 ml Ethanol und 120 ml tert. Butylmethylether gewaschen. Der Feststoff wird bei 45°C im Stickstoffstrom
- 25 getrocknet. Ausbeute: 26 g (89,5%)

Das so erhaltene kristalline Salmeterolxinafoat weist ein Stampfvolumen von 0,27 g/cm<sup>3</sup> auf.

### **III) Mikronisierung von Salmeterolxinafoat:**

Das gemäß der vortshenden Vorgehensweise erhältliche Salmeterolxinafoat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ MC JETMILL 50 Firma Jetpharma; Via Sotto Bisio 42 a/c, 6828-Balerna, Schweiz, mikronisiert. Unter Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt:

Mahldruck 7,5 bar, Speisedruck 8,0 bar.

Zufuhr (des kristallinen Salmeterolxinafoats) bzw. Fließgeschwindigkeit) 40 g/min.

Das so erhaltene mikronisierte Salmeterolxinafoat weist ein Stampfvolumen von 0,19 g/cm<sup>3</sup> auf.

### **IV) Mikronisierung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat:**

Das gemäß der WO 02/30928 erhältliche kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird mit einer Luftstrahlmühle vom Typ 2-Zoll Microniser mit Mahlring 0,8 mm-Bohrung, Firma Sturtevant Inc., 348 Circuit Street, Hanover, MA 02239, USA mikronisiert. Unter Verwendung von Stickstoff als Mahlgas werden dabei beispielsweise die folgenden Mahlparameter eingestellt:

Mahldruck: 5,5 bar; Speisedruck: 5,5 bar;

Zufuhr (des kristallinen Monohydrats) bzw. Fließgeschwindigkeit: 19 g/min.

Das erhaltene Mahlgut wird anschließend auf Hordenblechen in einer Schichtdicke von etwa 1 cm ausgebreitet und für 24 - 24,5 Stunden den folgenden Klimabedingungen unterworfen:

Temperatur: 25 - 30 °C; Relative Feuchte: 70-80%.

### **Meßmethoden:**

#### **I) Röntgenstrukturanalyse von Salmeterolxinafoat:**

##### **Messgerät und Einstellungen:**

Das Röntgenpulverdiagramm wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines BRUKER D8 ADVANCED – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (=OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle (CuK<sub>α</sub> - Strahlung,  $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ , 40 kV, 40 mA).

Das für das erfindungsgemäße Salmeterolxinafoat erhaltene Röntgenpulverdiagramm ist in Figur 1 dargestellt. Nachstehende Tabelle 1 fasst die bei dieser spektroskopischen Analyse erhaltenen Daten zusammen:

5 Tabelle 1: Intensitäten (normalisiert) der Röntgenreflexe

$2\Theta$ [°]	$d$ [Å]	$I/I_0$ [%]
4,10	21,5	100
8,27	10,7	4
10,51	8,41	12
10,86	8,14	6
11,71	7,55	3
12,68	6,98	5
12,98	6,82	5
13,54	6,54	4
13,81	6,41	5
14,19	6,23	3
14,69	6,03	2
15,59	5,68	3
17,23	5,14	18
17,73	5,00	3
18,69	4,74	9
19,47	4,56	4
20,40	4,35	11
21,24	4,18	4
22,14	4,01	16
23,24	3,82	3
23,77	3,74	4
24,50	3,63	22
25,93	3,43	4
26,23	3,40	3
27,34	3,26	3
28,26	3,16	3
28,70	3,11	3

29,80	3,00	3
31,21	2,86	4
33,08	2,71	3
35,76	2,51	3

In vorstehender Tabelle steht der Wert " $2 \Theta [^\circ]$ " für den Beugungswinkel in Grad und der Wert " $d [\text{\AA}]$ " für die bestimmten Gitterebenenabstände in Å.

## 5 II) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropium Monohydrat, mikronisiert:

### Messgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

10	Messgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec (Partikelgrößenbestimmung mittels Fraunhoferbeugung)
	Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
	Probenmenge:	200 mg $\pm$ 150 mg
	Produktzufuhr:	Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec
15	Frequenz d. Vibrationsrinne:	bis 100 % ansteigend
	Dauer der Probenzufuhr:	15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)
	Brennweite:	100 mm (Messbereich: 0,9 - 175 $\mu\text{m}$ )
	Messzeit/Wartezeit:	ca. 15 s (im Fall von 200 mg)
	Zykluszeit:	20 ms
20	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
	Auswertemodus:	HRLD

25

### Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstossen.

30 Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne so variiert, dass die Zufuhr der Probe möglichst kontinuierlich erfolgt. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird.

5 **III) Partikelgrößenbestimmung von Laktose:**

Messgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

10	Messgerät:	Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec (Partikelgrößenbestimmung mittels Fraunhoferbeugung)
	Dispergiereinheit:	Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec
	Probenmenge:	200 mg $\pm$ 100 mg
15	Produktzufuhr:	Vibrationsrinne Typ VIBRI , Sympatec
	Frequenz d. Vibrationsrinne:	100 % ansteigend
	Brennweite:	200 mm (Messbereich: 1,8 - 350 $\mu$ m)
	Messzeit/Wartezeit:	ca. 10 s (im Falle von 200 mg)
	Zykluszeit:	10 ms
20	Start/Stop bei:	1 % auf Kanal 28
	Dispergiergas:	Druckluft
	Druck:	3 bar
	Unterdruck:	maximal
25	Auswertemodus:	HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in die Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen  
30 Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne möglichst kontinuierlich auf 100 % gegen Ende der Messung gesteigert.

#### IV) Bestimmung der spezifischen Oberfläche von Tiotropiumbromid-Monohydrat, mikronisiert (1-Punkt-BET-Methode):

##### Prinzip

Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoff/Heliumatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über die Änderung der thermischen Leitfähigkeit des Stickstoff/Heliumgemisches bestimmt und die Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff bestimmt. Über diesen Wert und die Probeneinwaage wird die spezifische Oberfläche berechnet.

##### Messgerät und Einstellungen

Messgerät:	Monosorb, Fa. Quantachrome
Ausheizgerät:	Monotektor, Fa. Quantachrome
Mess- und Trockengas:	Stickstoff (5.0) / Helium (4.6) 70/30, Fa. Messer Griesheim
Adsorbat:	Stickstoff 30%-ig in Helium
Kältemittel:	flüssiger Stickstoff
Messzelle:	mit Kapillarrohr, Fa. W. Pabisch GmbH&Co.KG
Kalibrierspritze;	1000 µl, Fa. Precision Sampling Corp.
Analysenwaage:	R 160 P, Fa. Satorius

##### Berechnung der spezifischen Oberfläche:

Die Messwerte werden vom Gerät in [m<sup>2</sup>] angezeigt und werden i.d.R. in [cm<sup>2</sup>/g] auf die Einwaage (Trockenmasse) umgerechnet:

$$A_{\text{spez}} = \frac{\text{MW} * 10000}{m_{\text{tr}}}$$

$A_{\text{spez}}$  = spezifische Oberfläche [cm<sup>2</sup>/g]

MW = Messwert [m<sup>2</sup>]

$m_{\text{tr}}$  = Trockenmasse [g]

10000 = Umrechnungsfaktor [cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>]

#### V) Bestimmung der Lösungswärme der Laktose (Lösungsenthalpie) E<sub>c</sub>:

Die Bestimmung der Lösungsenthalpie erfolgt mittels eines Lösungskalorimeter 2225

*Precision Solution Calorimeter* der Fa. Thermometric .

Die Lösungswärme wird anhand der - infolge des Löseprozesses - auftretende Temperaturänderung und der aus der Basislinie berechneten systembedingten Temperatur-



änderung berechnet. Vor und nach dem Ampullenbruch wird jeweils eine elektrische Kalibrierung mit einem integrierten Heizwiderstand genau bekannter Leistung durchgeführt. Hierbei wird eine bekannte Wärmeleistung über einen festgelegten Zeitraum an das System abgegeben und der Temperatursprung ermittelt.

5

Messgerät und Einstellungen

	Lösungskalorimeter:	2225 Precision Solution Calorimeter, Fa. Thermometric
	Reaktionszelle:	100 ml
10	Thermistorwiderstand:	30,0 k $\Omega$ (bei 25 °C)
	Rührergeschwindigkeit:	500 U/min
	Thermostat:	Thermostat des 2277 Thermal Activity Monitor TAM, Fa. Thermometric
	Temperatur:	25 °C $\pm$ 0.0001 °C (über 24h)
15	Meßampullen:	Crushing ampoules 1 ml, Fa. Thermometric
	Dichtung:	Silikonstopfen und Bienenwachs, Fa. Thermometric
	Einwaage:	40 bis 50 mg
	Lösemittel:	Wasser, chemisch rein
	Volumen Lösemittel:	100 ml
20	Badtemperatur:	25°C
	Temperaturauflösung:	High
	Starttemperatur:	-40mK ( $\pm$ 10mK) temperature-offset
	Interface:	2280-002 TAM accessory interface 50 Hz, Fa. Thermometric
25	Software:	SolCal V 1.1 für WINDOWS
	Auswertung:	Automatische Auswertung mit Menüpunkt CALCULATION/ ANALYSE EXPERIMENT. (Dynamik der Basislinie ; Kalibrierung nach dem Ampullenbruch).

30 Elektrische Kalibrierung:

Die elektrische Kalibrierung erfolgt während der Messung, einmal vor und einmal nach dem Ampullenbruch. Zur Auswertung wird die Kalibrierung nach dem Ampullenbruch herangezogen.

35 Wärmemenge: 2,5 J

Heizleistung: 500 mW  
Heizdauer: 10 s  
Dauer der Basislinien: 5 min (vor und nach Heizen)

5 **Darstellung der erfindungsgemäßen Pulverformulierungen:**

D) Apparatives

Zur Herstellung der Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

10

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Turbulamischer 2 L, Typ 2C; Hersteller Willy A. Bachofen AG, CH-4500 Basel

Handsieb: 0,135 mm Maschenweite

15

Die Befüllung der leeren Inhalationskapseln mittels Tiotropium-haltigen Inhalationspulver kann händisch oder maschinell erfolgen. Es können nachstehende Geräte verwendet werden.

20 Kapselfüllmaschine:

MG2, Typ G100, Hersteller: MG2 S.r.l, I-40065 Pian di Macina di Pianoro (BO), Italien

**Beispiel 1:**

25 Pulvermischung :

Zur Herstellung der Pulvermischung werden 295,43 g Hilfsstoff, 0,61 g mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat und 3,96 g mikronisiertes Salmeterolxinafoat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 300 g Inhalationspulver betragen die Wirkstoffanteile 0,2 % 1' und 1,32 % 2.

30

Über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g Hilfsstoff vorgelegt. Anschließend werden abwechselnd Tiotropiumbromid-monohydrat 1 in Portionen von ca. 90-110 mg und Hilfsstoff in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe des Hilfsstoffs und des

35

Wirkstoffs 1 erfolgt in 7 bzw. 6 Schichten.

Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

- 5     Anschließend werden über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 0,315 mm in einen geeigneten Mischbehälter ca. 40-45 g der nach obiger Vorgehensweise erhältlichen, den Wirkstoff 1 enthaltenden Pulvermischung vorgelegt. Danach werden abwechselnd Salmeterolxinafoat 2 in Portionen von ca. 650-670 mg und den Wirkstoff 1 enthaltende Pulvermischung in Portionen von etwa 40-45 g schichtweise eingesiebt. Die Zugabe der  
10    den Wirkstoff 1 enthaltenden Pulvermischung und des Wirkstoffs 2 erfolgt in 7 bzw. 6 Schichten.

Die eingesiebten Bestandteile werden anschließend gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen). Die Endmischung wird noch zweimal über ein Handsieb gegeben und anschließend jeweils gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen).

15

Gemäß oder in Analogie zu der in Beispiel 1 beschriebenen Vorgehensweise können solche Inhalationspulver erhalten werden, die nach Befüllung der entsprechenden Kunststoffkapseln beispielsweise zu den nachstehenden Inhalationskapseln führen:

20

**Beispiel 2:**

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0113 mg
Salmeterolxinafoat	0,0726 mg
Lactose Monohydrat:	5,4161 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

25

**Beispiel 3:**

Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0113 mg
Salmeterolxinafoat	0,1450 mg
Lactose Monohydrat:	5,3437 mg
<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
Total:	105,5 mg

30

**Beispiel 4:**

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Salmeterolxinafoat	0,1450 mg
	Lactose Monohydrat:	5,3325 mg
5	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

**Beispiel 5:**

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
10	Salmeterolxinafoat	0,2180 mg
	Lactose Monohydrat:	10,7595 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	111,0 mg

15 **Beispiel 6:**

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0056 mg
	Salmeterolxinafoat	0,0726 mg
	Lactose Monohydrat:	5,4218 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
20	Total:	105,5 mg

**Beispiel 7:**

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0056 mg
	Salmeterolxinafoat	0,1090 mg
25	Lactose Monohydrat:	5,3854 mg
	<u>Polyethylen-Kapseln:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,5 mg

### Patentansprüche

- 1) Inhalationspulver, enthaltend Tiotropium 1' und Salmeterolxinafoat 2, welches durch einen Schmelzpunkt von etwa 124°C gekennzeichnet ist, im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff.
- 2) Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium 1' in Kombination mit einem Gegenion ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Chlorid, Bromid, Iodid, Methansulfonat und para-Toluolsulfonat vorliegt.
- 3) Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, wobei das zum Einsatz gelangende Salmeterolxinafoat 2 im Röntgenpulverdiagramm unter anderem die charakteristischen Werte  $d = 21,5 \text{ \AA}$ ;  $8,41 \text{ \AA}$ ;  $5,14 \text{ \AA}$ ;  $4,35 \text{ \AA}$ ;  $4,01 \text{ \AA}$  und  $3,63 \text{ \AA}$  aufweist.
- 4) Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei das zum Einsatz gelangende Salmeterolxinafoat 2 ein Stampfvolumen von  $\geq 0,134 \text{ g/cm}^3$ , bevorzugt von  $\geq 0,14 \text{ g/cm}^3$  aufweist.
- 5) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Salmeterolxinafoat 2 in einer Menge von 0,002 bis 15% enthalten ist.
- 6) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium 1' in einer Menge von 0,001 bis 5% enthalten ist.
- 7) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Tiotropium 1' und Salmeterolxinafoat 2 gemeinsam in Dosierungen von 5 bis 5000 µg, enthalten sind.
- 8) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der Monosaccharide, der Disaccharide, der Oligo- und Polysaccharide, der Polyalkohole oder auch der Salze.
- 9) Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der physiologisch unbedenkliche Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

Glucose, Arabinose, Lactose, Saccharose, Maltose und Trehalose, gegebenenfalls in Form ihrer Hydrate.

10) Verwendung eines Inhalationspulvers gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur  
5 Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

11) Kapsel enthaltend ein Inhalationspulver nach einem der Ansprüche 1 bis 10.

12) Inhalationskit bestehend aus einer Kapsel nach Anspruch 11 und einem Inhalator,  
10 der zur Applikation von Inhalationspulvern aus pulverhaltigen Kapseln verwendet werden kann.

13) Inhalationskit nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhalator  
gekennzeichnet ist durch ein Gehäuse 1, enthaltend zwei Fenster 2, ein Deck 3, in dem sich  
15 Lufteinlaßöffnungen befinden und welches mit einem über ein Siebgehäuse 4 befestigten  
Sieb 5 versehen ist, eine mit Deck 3 verbundene Inhalationskammer 6, an der ein mit zwei  
geschliffenen Nadeln 7 versehener, gegen eine Feder 8 beweglicher Drücker 9 vorgesehen  
ist, ein über eine Achse 10 klappbar mit dem Gehäuse 1, dem Deck 3 und einer Kappe 11  
verbundenes Mundstück 12, sowie Luftdurchlaßlöcher 13 zur Einstellung des  
20 Strömungswiderstandes.

### **Zusammenfassung**

- Die Erfindung betrifft pulverförmige Zubereitungen für die Inhalation enthaltend ein Tiotropiumsalz und Salmeterolxinafoat, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren
- 5 Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen, insbesondere zur Behandlung von COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und Asthma.

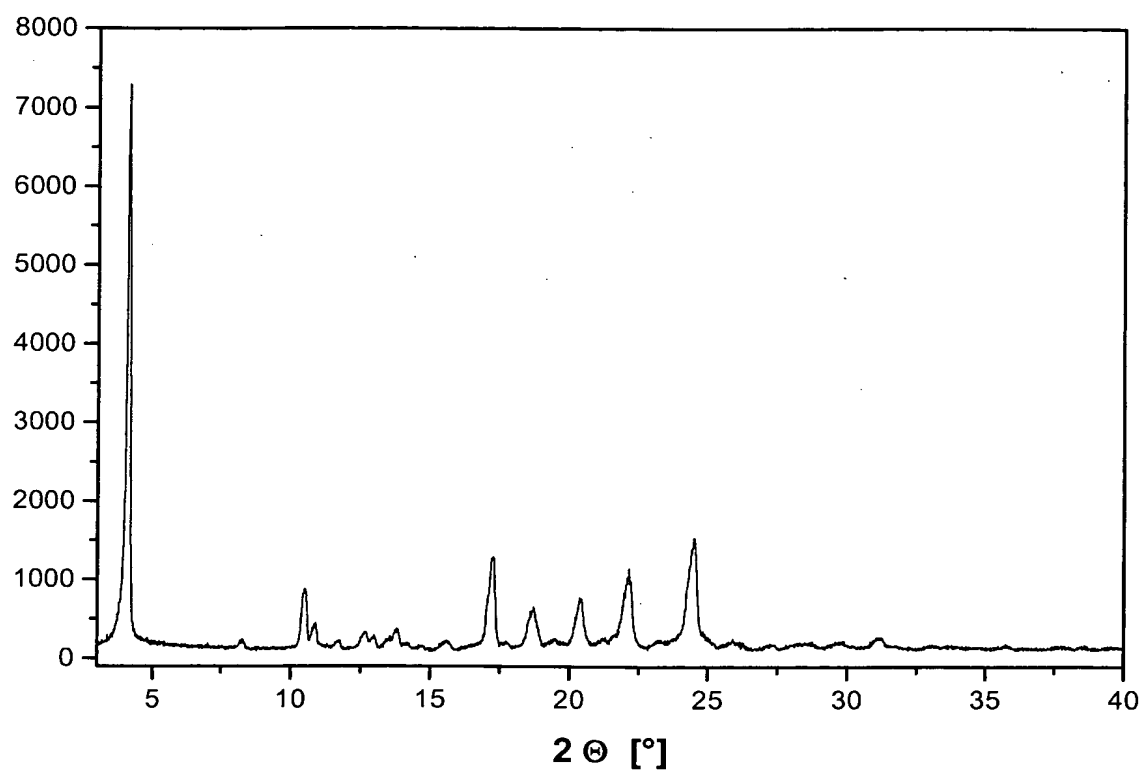
1/2

Figur 1:

**Röntgenpulverdiagramm**

5

**Intensität [cps]**





Figur 2:

